

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 avril 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/030657 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/20, 9/50

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002909

(22) Date de dépôt international : 3 octobre 2003 (03.10.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/12333 4 octobre 2002 (04.10.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
ETHYPHARM [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550
Houdan (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CH-
ENEVIER, Philippe [FR/CA]; 5656 rue Woudbury,
Montréal, Québec H3T 1F7 (CA). MARECHAL, Do-
minique [FR/FR]; 26A12, boulevard de l'Europe, F-28100
Dreux (FR).

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: SPHEROIDS, PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(54) Titre : SPHEROÏDES PROCEDE DE PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract: The invention relates to a directly-compressible gastro-resistant spheroid. The inventive spheroid is characterised in that it comprises: (i) a core containing one or more active substances; (ii) a flexible, deformable film which is used directly to coat the aforementioned core and which comprises an enteric polymer and a mixture of saturated and/or unsaturated polyglycosylated glycerides, the fatty acids of which include at least 8 carbon atoms; and an outer water-dispersible layer containing at least one disintegrating agent.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un sphéroïde gastrorésistant directement compressible, caractérisé en ce qu'il comprend -un noyau contenant un ou plusieurs principe(s) actif(s) directement enrobé par, -un film souple et déformable, comprenant un polymère entérique et un mélange de glycérides polyglycosylés saturés et/ou insaturés dont les acides gras comprennent au moins 8 atomes de carbone, une couche externe hydrosoluble contenant au moins un agent désintégrant.

WO 2004/030657 A1

SPHÉROÏDES, PROCÉDE DE PREPARATION ET COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES

La présente invention concerne des sphéroïdes gastro-
5 résistants enrobés d'un film souple et déformable, et les comprimés multiparticulaires comprenant lesdits sphéroïdes.

La présente invention s'étend en outre au procédé de préparation de tels sphéroïdes entériques et aux comprimés multiparticulaires contenant ces sphéroïdes.

10 La présente invention porte enfin sur une nouvelle utilisation de mélange de mono-, di- et triglycérides et de mono- et diester de polyéthylèneglycol.

On entend par sphéroïdes des unités sphériques dont la taille peut varier de 0,1 mm à 2 mm, de préférence de 0,1 mm à
15 2 mm.

L'enrobage entérique permet aux noyau comprenant le principe actif de rester intact pendant le temps de séjour dans l'estomac, d'environ deux heures, dans un milieu dont le pH est compris approximativement entre 1 et 3. Une fois dans le petit
20 intestin, comprenant le duodénum, le jéjunum et l'iléon, l'enrobage entérique va se solubiliser rapidement dans un milieu dont le pH est supérieur à 4,5 et augmente progressivement jusqu'à un pH d'environ 7,2 dans sa partie distale.

L'art antérieur comprend de nombreux exemples de comprimés
25 multiparticulaires comprenant des granules enrobés.

Cependant, il a été montré que les agents filmogènes utilisés habituellement pour enrober les granules, ne peuvent pas absorber normalement les contraintes mécaniques appliquées lors de la compression (International Journal of Pharmaceutics,
30 n°143, 13-23, 1996).

La compression de granules enrobés est une opération délicate en modifiant la structure du film d'enrobage par l'apparition de fissures ou par rupture, elle peut provoquer la perte partielle ou totale des propriétés du film.

La fissuration des granules modifie irréversiblement le profil de libération du ou des principes actifs qu'ils contiennent.

Les films constitués seulement de polymères ou copolymères entériques tels que l'Eudragit®L30D ont des propriétés mécaniques très médiocres, telles qu'ils ne résistent pas à la compression.

Une alternative peut consister en l'ajout dans le film entérique d'autres polymères dotés de propriétés mécaniques les rendant aptes à être comprimés.

Le document Drugs made in Germany 37, n°2 (1994), p.53 enseigne qu'il est possible de combiner l'Eudragit®L30D et l'Eudragit®NE30D, pour obtenir des comprimés multiparticulaires comprenant lesdites particules enrobées. Cependant l'exemple III montre que cette approche ne marche pas pour tous les principes actifs.

De façon à conserver les caractéristiques du film d'enrobage des granules après compression, une autre solution consiste à diluer les granules avec des substances auxiliaires, dont le rôle est d'absorber les contraintes physiques de la compression (agents liants) et de permettre la désagrégation du comprimé (agents désintégrants) en milieu liquide, i.e. en solution aqueuse ou dans le fluide digestif.

La demande internationale WO 96/01624 (ASTRA ZENECA) porte sur un comprimé multiparticulaire comprenant des microgranules gastro-résistants, dont la proportion desdits granules au sein des comprimés est inférieure à 75% en poids, de préférence inférieur à 60% en poids, par rapport au poids total du comprimé le complément étant un diluant protégeant les granules. Dans les exemples de la demande, la proportion de granules entériques ne dépasse pas 33% du poids total du comprimé.

L'ajout de ces substances auxiliaires rend ces formes peu adaptées lorsque le dosage est important, complique le procédé

en rajoutant des étapes de mélange, et augmente également le coût unitaire de la formulation

La demande internationale WO 02/19991 (ROHM) porte sur un comprimé multiparticulaire et des microgranules gastro-résistants, lesdits microgranules comprenant un enrobage entérique d'un copolymère d'acide méthacrylique et le propylène glycol. La proportion desdits granules au sein des comprimés est comprise entre 35 et 90%, de préférence 40 à 70% en poids, par rapport au poids total du comprimé, le complément étant un
10 liant.

La demande internationale WO 99/26608 de la Demanderesse, porte sur des sphéroïdes contenant un ou plusieurs principes actifs, compressibles directement, sans l'ajout d'une partie substantielle d'une substance auxiliaire.

Ces sphéroïdes sont constitués d'un noyau contenant le principe actif, celui-ci étant recouvert d'une première couche contenant au moins un excipient thermoplastique, dont la consistance est pâteuse à semi-solide à une température de l'ordre de 20°C, et dont la température de fusion est comprise
20 entre environ 25°C et environ 100°C, le sphéroïde résultant étant lui-même enrobée d'un film souple et déformable, à base d'un matériau polymérique.

Bien que particulièrement adaptés pour la préparation de formes gastro-résistantes, ces sphéroïdes présentent l'inconvénient d'être constitués par une pluralité de couches successives de compositions différentes impliquant un procédé de
25 préparation long et contraignant, et d'utiliser des excipients thermoplastiques dont la consistance pâteuse à semi-solide à 20°C rend leur manipulation peu aisée.

Il est donc particulièrement intéressant d'obtenir des sphéroïdes gastro-résistants dépourvus de toute couche protectrice constituée d'excipients thermoplastiques, mais résistants néanmoins aux contraintes de la compression de telle sorte qu'il soit possible de conserver la propriété de gastro-
30

résistance, et ce, sans avoir besoin d'ajouter d'importantes quantités d'agents auxiliaires.

La Demanderesse s'est aperçu que contrairement à ce qu'enseigne l'art antérieur, il est tout à fait possible d'améliorer suffisamment les propriétés mécaniques des films entériques, pour pouvoir réaliser des sphéroïdes enrobés par un tel film, suffisamment souple et déformable, pour être comprimés directement sans ajout de plus d'environ 5% en poids de substances auxiliaires.

10 L'utilisation de Gélucire® dans des enrobages à base de polymères entériques, permet d'améliorer de façon surprenante, leurs propriétés mécaniques, de telle façon que les sphéroïdes enrobés par cette composition enrobante peuvent ensuite être comprimés directement sans ajout de plus d'environ 5% en poids
15 de substances auxiliaires.

L'objet de la présente invention est un sphéroïde gastro-résistant directement compressible, caractérisé en ce qu'il comprend :

- 20 > un noyau contenant un ou plusieurs principe(s) actif(s) et au moins un agent liant, directement enrobé par
- > un film souple et déformable, comprenant un polymère entérique et un mélange de glycérides polyglycosylés saturés et/ou insaturés dont les acides gras comprennent au moins 8 atomes de carbone,
- 25 > une couche externe hydrodispersible contenant au moins un agent désintégrant.

Par "directement compressible", on comprend que les sphéroïdes peuvent être comprimés sous la forme de comprimés multiparticulaires sans qu'il soit nécessaire d'ajouter plus
30 d'environ 5% de substances auxiliaires au moment de la compression.

Le noyau contient un ou plusieurs principe(s) actif(s) choisi(s) parmi ceux du groupe comprenant les sédatifs gastrointestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-

inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

Les principes actifs particulièrement préférés dans cette application sont les principes actifs labiles en milieu acide, nécessitant une gastro-protection pour une administration par voie orale, par exemple les inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le pariprazole, le léminoprazole et le rabéprazole sous leur forme racémique ou d'énantiomères pures, se présentant eux-mêmes, sous forme de base ou de sels alcalins.

D'autres principes actifs préférés sont les principes actifs irritant pour la muqueuse stomacale, dont les effets ulcérogènes nécessitent une administration retardée, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple le diclofenac, les antibiotiques tels que l'érythromycine et ses dérivés, la doxycycline. Enfin, cette forme est tout à fait

intéressante pour les principes actifs présentant un site d'absorption particulier nécessitant une libération retardée.

Le ou les principe(s) actif(s) sont appliqués par montage à la surface d'un noyau neutre d'un mélange de saccharose et d'amidon, ou de cellulose microcristalline ou encore selon un procédé alternatif, sont dispersés dans la masse du noyau, par granulation sèche, humide ou à chaud, ou par extrusion-sphéronisation.

Le principe actif, initialement sous forme de poudre ou de microcristaux est utilisé sous forme de solution ou suspension dans un solvant aqueux ou organique pour le montage sur neutres, et généralement à l'état sec dans les autres cas.

Selon la présente invention, les noyaux comprennent également un liant.

Le liant est choisi dans le groupe comprenant notamment des polymères cellulosiques, des polymères acryliques, des povidones, des copovidones, des polyvinylalcools, l'acide alginique, l'alginat de sodium, l'amidon, l'amidon pré-gélatinisé, les sucres et leurs dérivés, la gomme guar, les polyéthylèneglycols et leurs mélanges.

Parmi les polymères cellulosiques, on choisira avantageusement l'éthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose, seuls ou en mélange.

Parmi les polymères acryliques, on choisit avantageusement le copolymère ammonio-méthacrylate, les polymères et copolymères d'acide acrylique et méthacryliques, les polyacrylates et les polyméthacrylates, utilisés seuls ou en mélange.

Le liant est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à environ 50 % en poids, de préférence jusqu'à environ 20% en poids par rapport au poids des noyaux non enrobés.

Son rôle est de fixer le principe actif sur les neutres sans perte de matière, ou de « coller » la poudre ou les microcristaux de principe actif et les autres excipients, afin

de donner des particules homogènes en principe actif dont la taille rendra plus aisée l'opération d'enrobage.

Le noyau comprend de façon optionnelle, un diluant et un agent antistatique.

5 Le diluant peut être choisi dans le groupe comprenant notamment les dérivés cellulosiques et préférentiellement la cellulose microcristalline, les amidons seuls, le lactose, les polyols, préférentiellement le mannitol, les minéraux, préférentiellement le phosphate dicalcique.

10 Le diluant est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à environ 95% en poids, de préférence jusqu'à environ 50% en poids par rapport au poids des particules non enrobés.

Son rôle est d'augmenter la masse totale de particules à enrober, et d'obtenir une population de particules de taille
15 homogène.

L'agent antistatique peut être choisi dans le groupe comprenant notamment la silice colloïdale, par exemple celle commercialisée sous la marque Aérosil®, préférentiellement la silice précipitée, par exemple celle commercialisée sous le nom
20 Syloid® FP244, le talc micronisé ou non, et leurs mélanges.

L'agent antistatique est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à environ 10% en poids, de préférence jusqu'à environ 3% en poids par rapport au poids des particules non enrobés et améliore la fluidisation de la matière lors de
25 l'utilisation d'un lit d'air fluidisé, en particulier dans le cas d'une granulation de poudre.

Une couche polymérique optionnelle peut être appliquée entre le noyau et le film polymérique souple et déformable pour isoler le noyau actif de la couche de polymère permettant de
30 renforcer la gastro-protection du principe actif.

Dans ce cas, le polymère est choisi parmi les mêmes polymères que ceux utilisés comme liant. Il peut être identique ou différent de celui utilisé comme liant dans le noyau actif.

La quantité de polymère appliquée est comprise entre 1 et 10% en gain de poids par rapport à la masse de noyaux actifs mise en œuvre, de préférence entre 2 et 5%.

Le noyau comprenant le principe actif est ensuite enrobé
5 par un film souple et déformable permettant d'assurer la gastro-protection du principe actif et constitué d'un polymère entérique et d'au moins un plastifiant.

Le polymère entérique est choisi dans le groupe comprenant l'acétatophthalate de cellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose
10 phtalate, hydroxypropylméthylcellulose succinate phtalate, polyvinyl acétate phtalate, cellulose acétate trimellitate, carboxyméthylcellulose, shellac ou tout autre polymère entérique, utilisés, seuls en mélange ou combinés séparément. Le polymère préféré est le copolymère d'acide méthacrylique,
15 commercialisé sous le nom de marque Eudragit®L100 ou Eudragit®L30D.

La composition d'enrobage est appliqué par pulvérisation pour former un film continu recouvrant la totalité de la surface de chaque particule, et ce quel que soit son état de surface, en
20 quantité suffisante pour assurer la gastro-protection du principe actif.

La gastro-protection est déterminée par un test en deux étapes, consistant à mesurer le profil de dissolution de la forme enrobée, tel que lorsque celle-ci est placée dans un
25 milieu de dissolution de pH égal à 1,2, le pourcentage de principe actif libéré après 120 minutes est inférieur à 10% en poids, puis lorsque qu'après modification du pH du milieu d'une valeur de 1,2 à un pH de valeur 6,8, le pourcentage de principe actif libéré après 60 minutes à ce pH, est au moins égale à 80%,
30 exprimé en poids.

Le polymère entérique est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à environ 50%, de préférence jusqu'à environ 20%, calculé en gain de poids par rapport à la masse de noyaux à enrober.

Le solvant choisi pour pulvériser le polymère entérique peut être l'eau, un solvant organique, tel que l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, ou un mélange de solvants.

Le polymère se trouve alors sous forme de solution, suspension, ou dispersion colloïdale, dans le solvant ou mélange de solvants. Il est de préférence sous forme de dispersion colloïdale dans l'eau.

De façon optionnelle, ce polymère peut être mélangé à un second polymère ou copolymère, qui peut lui-même être soluble ou insoluble, en particulier un copolymère neutre d'esters d'acides acrylique et méthacrylique, commercialisé sous le nom de marque Eudragit®NE30D.

L'ajout d'un second polymère dans la composition enrobante permet d'améliorer les propriétés mécanique du film entérique résultant de ce mélange. Dans ce cas, le second polymère est ajouté dans une quantité d'au plus 100% calculé en poids sec de polymère par rapport au poids sec du polymère entérique, de préférence dans un rapport compris entre 10 et 30%.

Le mélange de glycérides polyglycosylés saturés et/ou insaturés dont les acides gras comprennent au moins 8 atomes de carbone, est en particulier un mélange de mono-, di- et triglycérides et de mono- et diester de polyéthylèneglycol (PEG), de poids moléculaire compris entre 200 et 1500, éventuellement de glycérol et de PEG libre.

Ledit mélange est par exemple commercialisé sous le nom de marque Gélucire®.

Les acides gras du mélange de glycérides polyglycosylés saturés et/ou insaturés comprennent préférentiellement de 8 à 18 atomes de carbones (C8-C18).

Par C8-C18, on désigne des mélanges en proportions significatives et variables des acides caprylique (C8), caprique (C10), laurique (C12), myristique (C14), palmitique (C16) et stéarique (C18), lorsque ces acides sont saturés et les acides

insaturés correspondants en (C8-C18). Les proportions de ces acides gras peuvent varier en fonctions des huiles de départ.

Parmi les Gélucires®, on préfère la Gélucire® 50/13 qui comprend ainsi de façon prédominante, l'acide palmitostéarique
5 (C16-C18) et caractérisée par un point de fusion compris entre 46.0 et 51.0°C et une valeur de balance hydrophile/lipophile (HLB) égale à 13.

La proportion totale du mélange de glycérides polyglycosylés saturés et/ou insaturés est d'au plus 40%, de
10 préférence entre 10 à 30%, exprimé en poids par rapport au poids sec de polymère.

La fonction du mélange de glycérides polyglycosylés saturés et/ou insaturés est d'abaisser la température de transition vitreuse du film et d'améliorer les propriétés mécaniques du
15 film polymérique d'enrobage, en particulier de le rendre souple et déformable.

De façon optionnelle, le film d'enrobage comprend également un plastifiant choisi dans le groupe comprenant le triéthyl citrate, l'acétyltributyl citrate, la triacétine, le
20 tributyl citrate, le diéthylphthalate, les polyéthylènes glycols, les polysorbates, les glycérides mono-et diacétylés.

Le plastifiant est utilisé dans une proportion totale d'au plus 40%, de préférence entre 10 à 30%, exprimé en poids par rapport au poids sec de polymère.

25 La fonction du plastifiant est d'abaisser la température de transition vitreuse du film.

La composition enrobante comprend également de façon optionnelle, un agent tensioactif, un agent antistatique, un lubrifiant.

30 L'agent tensioactif est choisi parmi les tensioactifs anioniques, cationiques, non ioniques ou amphotères.

L'agent antistatique, est utilisé comme pour éviter les problèmes liés à l'électricité statique. Il est dans le groupe comprenant le talc micronisé ou non micronisé, la silice

colloïdale (Aerosil®200), la silice traitée (Aerosil® R972), ou la silice précipitée (Syloid® FP244) et leurs mélanges.

L'agent antistatique est utilisé dans une proportion d'au plus environ 10% en poids, de préférence entre 0 et 3%, de
5 préférence inférieure à environ 1% en poids.

Le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, sodium stearyl fumarate, les polyoxyéthylèneglycols micronisés, le benzoate de sodium et leurs mélanges.

10 La granulométrie de ces sphéroïdes permet leur utilisation dans la fabrication de comprimés multiparticulaires.

De façon avantageuse, les sphéroïdes ont un diamètre compris entre 0,1 mm et 2 mm, de préférence entre 0,3 mm et 1 mm.

15 La taille est déterminée par les méthodes conventionnelle, par exemple à l'aide d'un jeu de tamis de maille calibré, ou par diffraction d'un laser.

Les sphéroïdes selon l'invention sont avantageusement enrobés d'une couche externe hydrodispersible.

20 Cette couche assure la cohésion des sphéroïdes entre eux au moment de la compression et ainsi la dureté du comprimé, et permet le délitement en milieu aqueux du comprimé obtenu.

La couche externe hydrodispersible est constituée d'au moins un désintégrant.

25 Le désintégrant est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone, le carboxyméthyl amidon sodique et leurs mélanges.

Elle peut comprendre de façon optionnelle un liant
30 sélectionné parmi ceux utilisés pour l'étape de montage, et des substances auxiliaires hydrosolubles telles que des polyols, en particulier le mannitol.

L'invention porte également sur le procédé de préparation des sphéroïdes gastro-résistants directement compressibles.

Le procédé conforme à l'invention comprend les étapes suivantes :

- préparation d'un noyau contenant un ou plusieurs principe(s) actif(s) et au moins un liant ;
- 5 ➤ enrobage des noyaux ainsi obtenus par pulvérisation de la composition d'enrobage contenant un polymère entérique, un mélange de glycérides polyglycosylés saturés et/ou insaturés dont les acides gras comprennent au moins 8 atomes de carbone, préférentiellement de 8 à 18 atomes de
- 10 carbones (C8-C18)
- enrobage des sphéroïdes gastro-résistants par une couche externe hydrodispersible contenant au moins un agent désintégrant, et
- séchage des sphéroïdes.

15 Selon ce mode de mise en œuvre, les étapes peuvent être réalisées au sein d'appareils différents ou du même appareil.

Le noyau comprenant le principe actif peut-être obtenu par granulation, par montage sur neutre, ou encore par extrusion-sphéronisation.

20 Dans un premier mode de réalisation, les noyaux comprenant le principe actif, sont préparés par granulation selon les étapes suivantes :

- mélange à sec du principe actif sous forme de poudre ou de microcristaux, éventuellement avec l'agent diluant et un
- 25 agent antistatique,
- granulation du mélange obtenu par pulvérisation d'une solution de l'agent liant,
- séchage.

30 Pour la granulation, un granulateur haute énergie, un mélangeur planétaire ou un lit d'air fluidisé sont avantageusement utilisés.

Dans un second mode de réalisation des noyaux comprenant le principe actif, ceux-ci sont préparés par montage sur neutres selon les étapes suivantes :

- pulvérisation sur des neutres d'une solution ou une suspension du principe actif, contenant le liant solubilisé et de façon optionnelle un lubrifiant, un agent antistatique.

5 ➤ séchage,

La préparation de montage peut se présenter, selon les cas, sous forme de suspension en milieux aqueux ou organiques, sous forme de solutions, sous forme d'émulsions ou à l'état fondu.

10 Dans une première variante du procédé de montage, le principe actif est incorporé à la préparation de montage.

Selon une autre variante du procédé de montage, le principe actif est appliqué par poudrage sur les noyaux neutres préalablement mouillés avec la préparation de montage.

15 Toutes les étapes du procédé conforme à l'invention peuvent être réalisées dans une turbine à dragéification une turbine perforée ou en lit d'air fluidisé.

Selon un troisième mode de réalisation, les noyaux comprenant le principe actif sont préparés par extrusion-sphéronisation.

20 Le principe actif est alors mélangé à la masse d'excipient. Le mélange est humidifié pour assurer une extrusion satisfaisante, les extrudats ainsi obtenus sont calibrés et sphéronisés.

25 Les noyaux ainsi obtenus sont ensuite enrobés à l'aide d'une composition contenant un polymère entérique filmogène, un plastifiant, et de façon optionnelle, un agent tensioactif, un agent antistatique, un lubrifiant.

30 La composition enrobante est pulvérisée sous forme de solution, de suspension ou de dispersion colloïdale de ce polymère dans un solvant organique ou aqueux, puis séchée.

La couche externe hydrodispersible est appliquée avec l'une des méthodes précédentes, cependant que l'alcool isopropylique est le solvant utilisé de préférence.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de préparation des sphéroïdes gastro-résistants, toutes les étapes de préparation du noyau actif et d'enrobage sont effectuées en lit d'air fluidisé.

5 Le lit d'air fluidisé est équipé d'une buse de pulvérisation dont la position et l'orientation de pulvérisation peuvent être choisie. Le mode de pulvérisation est dit "top spray", "bottom spray" ou "tangential spray", selon la terminologie habituelle de l'homme du métier.

10 Le choix du mode de pulvérisation permet de maîtriser la cinétique de croissance des particules et d'éviter des phénomènes de collage, liés à la nature du principe actif, à la composition liante ou enrobante pulvérisée, et aux divers paramètres du procédé (température, pression d'air par exemple, 15 débit de solution).

La présente invention a également pour objet les comprimés multiparticulaires contenant les sphéroïdes directement compressibles décrits précédemment, et ne comprenant pas plus d'environ 5% en poids au total d'une substance auxiliaire, tel 20 qu'un lubrifiant, un agent antistatique et/ou un agent perméabilisant.

Le lubrifiant est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, sodium stéaryl fumarate, les polyoxyéthylèneglycols micronisés, le benzoate de 25 sodium et leurs mélanges.

L'agent antistatique est utilisé pour éviter les problèmes liés à l'électricité statique. Il est dans le groupe comprenant le talc micronisé ou non micronisé, la silice colloïdale (Aerosil®200), la silice traitée (Aerosil® R972) ou la silice 30 précipitée (Syloid® FP244) et leurs mélanges.

L'agent perméabilisant est choisi dans le groupe comprenant notamment des silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que la silice précipitée plus connue

sous le nom de marque Syloid®, les maltodextrines, les β -cyclodextrines et leurs mélanges.

L'agent perméabilisant permet la création d'un réseau hydrophile qui contribue ainsi à une meilleure désagrégation du comprimé.

Les comprimés multiparticulaires selon l'invention se désintègrent en solution en moins de 60 minutes et restituent des sphéroïdes indépendants, de sorte que le profil de libération du comprimé et des sphéroïdes qui le constituent sont pratiquement équivalents.

En effet, les comprimés selon l'invention permettent la délivrance de sphéroïdes sans que le profil de libération du ou des principe(s) actif(s) qu'ils contiennent ne soit altéré sous l'effet de la compression.

Les comprimés selon l'invention peuvent être composés uniquement des sphéroïdes selon l'invention ou d'un mélange de sphéroïdes contenant un ou plusieurs principes actifs et de sphéroïdes placebos, c'est-à-dire des sphéroïdes conformes à la présente invention sans principe actif.

Les comprimés selon l'invention peuvent faire l'objet d'un enrobage final de protection ou de coloration.

L'invention porte également sur le procédé de préparation des comprimés multiparticulaires comprenant les sphéroïdes.

Le procédé conforme à l'invention comprend les étapes suivantes :

- mélange des sphéroïdes gastro-résistants avec pas plus de 5% en poids au total d'une ou plusieurs substances auxiliaires, tel qu'un lubrifiant, un agent antistatique et/ou un agent perméabilisant,
- compression du mélange pour obtenir une forme unitaire.

La compression des sphéroïdes peut être réalisée sur une machine à comprimer alternative ou rotative.

Les contraintes exercées sur les sphéroïdes, lors de l'étape de compression, peuvent varier de 5 kN à 50 kN et de préférence entre 5 kN et 15 kN.

La dureté de ces comprimés est de préférence comprise entre 1 et 10kp, plus préférentiellement entre 1 et 5kp, mesurée selon la méthode de la Pharmacopée Européenne (2.9.8), 1kp étant égal à 9,8N.

De préférence, on adapte la dureté du comprimé multiparticulaire de façon à obtenir une friabilité, mesurée selon la méthode de la Pharmacopée Européenne, inférieure à 2%

Le temps de désagrégation des comprimés en milieu aqueux à 37°C est inférieur à 60 minutes

Les comprimés peuvent avoir un diamètre compris entre 6mm et 17 mm. Leur forme peut être ronde, ovale, oblongue, de surface plate ou concave, et présenter des gravures ou des barres de sécabilité.

Les comprimés selon l'invention ont de préférence une masse comprise entre 0,1 g et 2 g.

L'invention sera mieux comprise au moyen des exemples de réalisation des sphéroïdes gastro-résistants et des comprimés multiparticulaires conformes à l'invention. Ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustrations et de modes de réalisation avantageux de l'invention et n'en constituent nullement une limitation.

25

METHODES ANALYTIQUES [USP - 724]

Test de gastro-résistance

On détermine le profil de dissolution des sphéroïdes gastro-résistants dans les conditions suivantes :

30

- Appareil : USP type II
- vitesse de pales : 100 rpm
- volume : 750 ml pH 1,2 et 1000 ml pH 6,8

- température : $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- détection: spectrophotométrie UV directe à 272 nm
- Milieu de dissolution : HCl 0,1 N (pH = 1,2) pendant 120 minutes (t_0 à $t = 120\text{mn}$), puis pH 6,8 pendant 60mn ($t = 121\text{mn}$ à $t = 180\text{mn}$)

5

EXEMPLE 1:Montage du principe actif en Lit d'Air Fluidisé

10 Dans un Lit d'Air Fluidisé de type GPCG-3, équipé d'une buse Würster ("bottom spray"), on pulvérise sur 318,5 grammes de noyaux neutres une suspension contenant 636,9 grammes de théophylline et du PEG400 comme liant, 30% en poids par rapport à la théophylline.

15 Enrobage

1000 grammes de granules obtenus après l'étape de montage décrite précédemment sont enrobés dans un lit d'air fluidisé GLATT GPCG-3 équipé par un insert Würster par pulvérisation d'une dispersion aqueuse d'Eudragit®L30D, comprenant 30% en poids de triéthylcitrate (TEC), calculé par rapport au poids sec de polymère.

On applique sur les granules de théophylline une quantité totale d'Eudragit®L30D correspondant à 30% calculé en gain de poids par rapport à la masse de granules non enrobés de départ

25 Les granules enrobés G1 issus de l'étape d'enrobage présentent le profil de dissolution suivant :

Tableau 1

Théophylline libérée % (w/w)	
Temps	<u>G1</u>
pH 1,2	
120 mn	7
→ pH 6,8	
135 mn	81
150 mn	81
180 mn	81

Conclusion

Les sphéroïdes présentent un profil de dissolution
5 satisfaisant aux spécifications du test de gastro-résistance.

EXEMPLE 2Surenrobage

Les granules G1 de l'exemple 1 sont enrobés d'une couche
10 externe constituée d'un agent liant mais dépourvu d'agent
désintégrant.

On pulvérise sur les granules G1 une solution aqueuse
contenant soit du PEG 4000, soit un mélange de PEG 4000 et
d'HPMC 603 dans une proportion 20/80, comprenant en outre 20% en
15 poids de talc micronisé, calculé par rapport au poids sec total
de polymère.

Chaque sous-lot de granules est comprimé séparément sur une
presse MANESTY F3 équipée d'un poinçon rond, convexe de diamètre
10mm de façon à obtenir une valeur de friabilité inférieure à 2%
20 en poids.

Après 60 minutes, les comprimés ainsi obtenus ne sont pas
désintégrés.

25 Conclusion :

La couche externe dispersible dépourvue d'un désintégrant ne permet pas la désagrégation du comprimé conformément aux spécifications.

5 EXEMPLE 3

Surenrobage

Les granules G1 de l'exemple 1 sont enrobés d'une couche hydrodispersible comprenant un agent désintégrant, l'Ac-Di-Sol®.

10 Le l'Ac-Di-Sol® mélangé avec du mannitol 25 dans un rapport 50/50, est appliqué sur les granules G1 par poudrage dans une turbine classique, en utilisant une solution liante comprenant de la polyvinylpyrrolidone (PVP) K29, en solution à 10% dans de l'alcool isopropylique.

15 On applique sur les granules une quantité d'Ac-Di-Sol®, correspondant à 20% en poids, calculé par rapport à la masse de granules G1 de départ.

Les granules G1/1 ainsi préparés présentent le profil de dissolution suivant :

20

Tableau 2

Théophylline libérée % (w/w)	
Temps	<u>G1/1</u>
pH 1,2	
120 mn	7
→ pH 6,8	
135 mn	79
150 mn	79
180 mn	80

25

Compression

Les granules obtenus à l'étape précédente G1/1 sont comprimés sur une presse MANESTY F3 équipée d'un poinçon rond, convexe de diamètre 10mm de façon à obtenir un dosage unitaire en théophylline d'environ 50 mg.

- 5 Les comprimés (C1/1) ainsi obtenus présentent les caractéristiques suivantes :

Tableau 3

	<u>C1/1</u>
Poids (mg)	426
Dureté (kP)	2,7
Friabilité (%)	0,21
Désagrégation (mn)	50
Théophylline libérée	
% (w/w)	
pH 1,2	
120 mn	51
→ pH 6,8	
135 mn	87
150 mn	88
180 mn	88

- 10 Conclusion :

La couche hydrodispersible comprenant l'Ac-Di-Sol® permet la désagrégation du comprimé en moins de 60 minutes, cependant que la compression des granules provoquent la rupture du film polymérique et la perte de la gastro-protection.

- 15 Le comprimé ne satisfait pas aux spécifications du test de gastro-résistance.

Surenrobage

Les granules G1 de l'exemple 1 sont enrobés d'une couche hydrodispersible comprenant un agent désintégrant, le Kollidon®CLM.

5 Le Kollidon®CLM, mélangé avec du mannitol 25 dans un rapport 50/50, est appliqué sur les granules G1 par poudrage dans une turbine classique, en utilisant une solution liante comprenant de la PVP K29, en solution à 10% en poids dans de l'alcool isopropylique.

10 On applique sur les granules une quantité de Kollidon®CLM correspondant à 20% en poids, calculé par rapport à la masse de granules G1 de départ.

Les granules ainsi préparés (G1/2) présentent le profil de dissolution suivant :

15

Tableau 4

Théophylline libérée % (w/w)	
Temps	G1/2
pH 1,2	
120 mn	5
→ pH 6,8	
135 mn	82
150 mn	82
180 mn	82

Compression

20 Les granules obtenus à l'étape précédente sont comprimés sur une presse MANESTY F3 équipée d'un poinçon rond, convexe de diamètre 10mm de façon à obtenir un dosage unitaire en théophylline d'environ 70 mg.

Les comprimés (C1/2) ainsi obtenus présentent les caractéristiques suivantes :

25

Tableau 5

	<u>C1/2</u>
Poids (mg)	409
Dureté (kP)	2,5
Friabilité (%)	0,51
Désagrégation (mn)	32
Théophylline libérée	
% (w/w)	
pH 1,2	
120 mn	41
→ pH 6,8	
135 mn	80
150 mn	81
180 mn	82

Conclusion :

La couche hydrodispersible comprenant l'agent désintégrant
 5 permet la désagrégation du comprimé en moins de 60 minutes,
 cependant que la compression des granules provoquent la rupture
 du film polymérique et la perte de la gastro-protection.

Le comprimé ne satisfait pas aux spécifications du test de
 gastro-résistance.

10

EXEMPLE 5Montage du principe actif en Lit d'Air Fluidisé (RD239)

Dans un Lit d'Air Fluidisé de type GLATTGPCG-3, équipé
 15 d'une buse Würster, on pulvérise sur 318.5 grammes de noyaux
 neutres une suspension contenant 636.9 grammes de théophylline
 et un mélange PVPK29/Eudragit®RS100 comme liants, représentant
 au total 50% en poids par rapport à la théophylline.

20

Enrobage

1000 grammes de granules obtenus après l'étape de montage sont enrobés dans un lit d'air fluidisé GLATT GPCG-3 équipé par un insert Würster par pulvérisation d'une dispersion aqueuse d'un mélange Eudragit®L30D/Gélucire®50/13 dans un rapport 75/25, comprenant en outre 10% en poids de triéthylcitrate (TEC), calculé par rapport au poids sec d'Eudragit®L30D.

On applique sur les granules une quantité totale du mélange Eudragit®L30D/Gélucire®50/13 correspondant à 50% calculé en gain de poids par rapport à la masse de granules non enrobés de départ.

Les granules enrobés G2 ainsi enrobés présentent le profil de dissolution suivant :

Tableau 6

Théophylline libérée % (w/w)	
Temps	G2
pH 1,2	
120 mn	3
→ pH 6,8	
135 mn	92
150 mn	109
180 mn	110

Surenrobage

Les granules G2 obtenus à l'étape précédente sont enrobés d'une couche hydrodispersible comprenant du Kollidon®CLM.

Le Kollidon®CLM, mélangé avec du mannitol 25 dans un rapport 50/50, est appliqué sur les granules par poudrage dans une turbine classique, en utilisant une solution liante comprenant de la PVP K29, en solution à 10% dans de l'alcool isopropylique.

On applique sur les granules une quantité de Kollidon®CLM correspondant à 20% en poids, calculé par rapport à la masse de granules G2 de départ.

5 Compression

Les granules enrobés obtenus à l'étape précédente (G2/1) sont comprimés sur une presse MANESTY F3 équipée d'un poinçon rond, convexe de diamètre 12mm de façon à obtenir un dosage unitaire en théophylline d'environ 150 mg.

10 Les comprimés ainsi obtenus (C2/1) présentent les caractéristiques suivantes :

Tableau 7

	<u>C2/1</u>
Poids (mg)	400
Dureté (kP)	6.0
Friabilité (%)	Nd
Désagrégation (mn)	26
Théophylline libérée % (w/w) pH 1,2 120 mn → pH 6,8 135 mn 150 mn 180 mn	 3 64 89 92

15 Conclusion

Les sphéroïdes satisfont aux spécifications du test de gastro-résistance.

Le comprimé satisfait aux spécifications du test de gastro-résistance et de désintégration.

REVENDICATIONS

1. Sphéroïde gastro-résistant directement compressible, caractérisé en ce qu'il comprend :

- 5 > un noyau contenant un ou plusieurs principe(s) actif(s) directement enrobé par,
- > un film souple et déformable, comprenant un polymère entérique et un mélange de glycérides polyglycosylés saturés et/ou insaturés dont les acides gras comprennent
- 10 au moins 8 atomes de carbone,
- > une couche externe hydrodispersible contenant au moins un agent désintégrant.

2. Sphéroïde selon la revendication 1 caractérisé en ce

15 que le noyau contient un ou plusieurs principe(s) actif(s) choisi(s) parmi ceux du groupe comprenant les sédatifs gastrointestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les

20 vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les

25 hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les

30 antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les

hypnotiques, les antinauséux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

5 3. Sphéroïde selon l'une des revendications 1 et 2
caractérisé en ce que le principe actif est choisi parmi les
inhibiteurs de la pompe à protons, de préférence l'oméprazole,
le lansoprazole, le pantoprazole, le pariprazole, le
lémnoprazole, ou le rabéprazole, sous leur forme racémique ou
10 d'énantiomères purs, se présentant eux-mêmes, sous forme de base
ou de sel alcalins, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, de
préférence le diclofénac sous forme de bases ou de sels, les
antibiotiques, de préférences l'érythromicine et ses dérivés
sous forme de bases ou de sels.

15

 4. Sphéroïde selon l'une des revendications 1 à 3
caractérisé en ce que le liant est choisi dans le groupe
comprenant des polymères cellulosiques, des polymères
acryliques, des povidones, des copovidones, des
20 polyvinylalcools, l'acide alginique, l'alginate de sodium,
l'amidon, l'amidon prégélatinisé, les sucroses et leurs dérivés,
la gomme guar, les polyéthylèneglycols et leurs mélanges.

 5. Sphéroïde selon l'une des revendications 1 à 4
25 caractérisé en ce que le noyau comprend, de façon optionnelle,
un diluant, un agent antistatique et/ou un lubrifiant.

 6. Sphéroïde selon l'une des revendications 1 à 5
caractérisé en ce que le polymère entérique est choisi dans le
30 groupe comprenant l'acétate phtalate de cellulose,
l'hydroxypropylméthylcellulose phtalate,
l'hydroxypropylméthylcellulose succinate phtalate, le polyvinyl
acétate phtalate, le cellulose acétate trimellitate, la

carboxyméthylcellulose, le shellac, utilisés seuls ou en mélange.

7. Sphéroïde selon la revendication 6 caractérisé en ce que le polymère entérique est un copolymère d'acide méthacrylique.

8. Sphéroïde selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que les acides gras du mélange de glycérides polyglycosylés saturés et/ou insaturés comprennent de 8 à 18 atomes de carbone (C8-C18).

9. Sphéroïde selon la revendication 8, caractérisé en ce ledit mélange est un mélange de mono-, di- et triglycérides et de mono- et diester de polyéthylèneglycol de poids moléculaire compris entre 200 et 1500, éventuellement de glycérol et de PEG libre comprend de façon prédominante, l'acide palmitostéarique, ledit mélange étant caractérisée par un point de fusion compris entre 46,0°C et 51,0°C et une valeur de balance hydrophile/lipophile (HLB) égale à 13.

10. Sphéroïde selon la revendication 8 caractérisé en ce que ledit mélange est la Gélucire®, en particulier la Gélucire 50/13.

25

11. Sphéroïde selon la revendication 1 à 10 caractérisé en ce que le film souple et déformable comprend de façon optionnelle un agent plastifiant choisi dans le groupe comprenant le triéthyl citrate, l'acétyltributyl citrate, la triacétine, le tributyl citrate, le diéthylphtalate, les polyéthylènes glycols, les polysorbates, les glycérides mono-et diacétylés, de préférence le triéthyl citrate.

30

12. Sphéroïde selon la revendication 1 à 11 caractérisé en ce que la composition enrobante comprend de façon optionnelle, un agent tensioactif, un agent antistatique, un lubrifiant.

5

13. Sphéroïde selon la revendication 1 à 12 caractérisé en ce que le désintégrant est choisi dans le groupe comprenant la carboxyméthylcellulose sodique réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone, le
10 carboxyméthyl amidon sodique et leurs mélanges.

14. Sphéroïde selon la revendication 1 à 13 caractérisé en ce que la couche externe dispersible comprend de façon optionnelle, un liant et une substance auxiliaire, en
15 particulier le mannitol.

15. Procédé de préparation des sphéroïdes selon les revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- 20 > préparation d'un noyau contenant un ou plusieurs principe(s) actif(s) et au moins un liant ;
- > enrobage des noyaux ainsi obtenus par pulvérisation de la composition d'enrobage contenant un polymère entérique et un mélange de glycérides polyglycosylés saturés et/ou
25 insaturés dont les acides gras comprennent au moins 8 atomes de carbone, préférentiellement de 8 à 18 atomes de carbones (C8-C18)
- > enrobage des sphéroïdes gastro-résistants par une couche externe hydrodispersible contenant au moins un agent
30 désintégrant, et
- > séchage des sphéroïdes.

16. Procédé de préparation selon la revendication 15 caractérisé en ce que le noyau contenant le principe actif est

préparé par granulation, par montage sur neutre, ou encore par extrusion-sphéronisation.

17. Procédé de préparation selon les revendications 15
5 et 16 caractérisé en ce que les sphéroïdes sont préparés en lit d'air fluidisé.

18. Comprimé multiparticulaire contenant les sphéroïdes
selon l'une des revendications 1 à 17.
10

19. Comprimé multiparticulaire selon la revendication 18
caractérisé en ce qu'il ne comprend pas plus d'environ 5% en
poids total d'une ou plusieurs substance(s) auxiliaire(s).

20. Comprimé multiparticulaire selon l'une des
15 revendications 18 et 19, caractérisé en ce que la substance
auxiliaire est un lubrifiant, un agent antistatique et/ou agent
perméabilisant.

21. Comprimé multiparticulaire selon l'une des
20 revendications 18 à 20, caractérisé en ce qu'il comprend un
mélange de sphéroïdes contenant un ou plusieurs principes actifs
et de sphéroïdes placebos.

22. Procédé de préparation des comprimés
25 multiparticulaires selon l'une des revendications 18 à 19
caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- mélange des sphéroïdes gastro-résistants avec pas plus
d'environ 5% en poids total d'une ou plusieurs substances
30 auxiliaires,
- compression du mélange pour obtenir une forme unitaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/02909

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/20 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 19991 A (RÖHM) 14 March 2002 (2002-03-14) cited in the application claims	1-22
A	WO 99 26608 A (ETHYPHARM) 3 June 1999 (1999-06-03) cited in the application claims	1-22
A	WO 99 26626 A (ETHYPHARM) 3 June 1999 (1999-06-03) claims	1-22
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 2004

Date of mailing of the international search report

30/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 93/02909

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 01624 A (ASTRA) 25 January 1996 (1996-01-25) cited in the application claims examples -----	1-22
A	EP 0 217 778 A (PHARLYSE) 8 April 1987 (1987-04-08) claims -----	1-22
A	EP 0 195 476 A (PROCTER & GAMBLE) 24 September 1986 (1986-09-24) claims column 3, line 45 -column 4, line 41 -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/93/02909

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0219991	A	14-03-2002	DE	10044299 A1	21-03-2002
			AU	8207101 A	22-03-2002
			WO	0219991 A1	14-03-2002
WO 9926608	A	03-06-1999	FR	2771291 A1	28-05-1999
			AT	246496 T	15-08-2003
			AU	744580 B2	28-02-2002
			AU	1170499 A	15-06-1999
			BG	104511 A	30-04-2001
			BR	9814672 A	03-10-2000
			CA	2310147 A1	03-06-1999
			CN	1282239 T	31-01-2001
			DE	69817010 D1	11-09-2003
			DK	1032374 T3	24-11-2003
			EA	3324 B1	24-04-2003
			EP	1032374 A1	06-09-2000
			HR	20000323 A1	30-06-2001
			HU	0100562 A2	29-05-2002
			WO	9926608 A1	03-06-1999
			JP	2001523706 T	27-11-2001
			NO	20002605 A	05-07-2000
			NZ	504662 A	27-09-2002
			PL	340659 A1	12-02-2001
			PT	1032374 T	31-12-2003
			SI	1032374 T1	31-10-2003
			SK	7562000 A3	11-06-2001
			TR	200002130 T2	21-12-2000
			US	6077544 A	20-06-2000
			ZA	9810631 A	24-05-1999
WO 9926626	A	03-06-1999	FR	2771292 A1	28-05-1999
			AT	217525 T	15-06-2002
			AU	1170399 A	15-06-1999
			DE	69805433 D1	20-06-2002
			DE	69805433 T2	07-11-2002
			DK	1032391 T3	09-09-2002
			EP	1032391 A1	06-09-2000
			ES	2173638 T3	16-10-2002
			WO	9926626 A1	03-06-1999
			JP	2001523719 T	27-11-2001
			PT	1032391 T	30-09-2002
			US	6139877 A	31-10-2000
			ZA	9810630 A	24-05-1999
WO 9601624	A	25-01-1996	AU	695971 B2	27-08-1998
			AU	2993895 A	09-02-1996
			BR	9506028 A	14-10-1997
			BR	9506029 A	14-10-1997
			CA	2170644 A1	25-01-1996
			CA	2170995 A1	26-01-1996
			CN	1134667 A	30-10-1996
			CN	1134668 A	30-10-1996
			CZ	9600730 A3	17-07-1996
			EE	3292 B1	16-10-2000
			EP	0723437 A1	31-07-1996
			EP	0724434 A1	07-08-1996
			FI	961058 A	07-03-1996
			FI	961059 A	07-03-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/93/02909

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9601624	A		HU	75934 A2	28-05-1997
		IL	114447 A	12-09-2002	
		JP	9502740 T	18-03-1997	
		JP	9502741 T	18-03-1997	
		NO	960948 A	07-03-1996	
		NO	960949 A	07-03-1996	
		NZ	289949 A	27-07-1997	
		PL	313388 A1	24-06-1996	
		PL	313389 A1	24-06-1996	
		RU	2166935 C2	20-05-2001	
		WO	9601624 A1	25-01-1996	
		WO	9601625 A1	25-01-1996	
		SK	30096 A3	10-09-1997	
		TR	960037 A2	21-06-1996	
		TR	960038 A2	21-06-1996	
		TW	421599 B	11-02-2001	
		US	5753265 A	19-05-1998	
		ZA	9505546 A	08-01-1996	
		ZA	9505547 A	08-01-1996	
		<hr/>			
EP 217778	A	08-04-1987	LU	86099 A1	02-04-1987
			AT	76290 T	15-06-1992
			DE	3685392 D1	25-06-1992
			EP	0217778 A2	08-04-1987
			US	4832958 A	23-05-1989
<hr/>					
EP 195476	A	24-09-1986	US	4755387 A	05-07-1988
			AU	599020 B2	12-07-1990
			AU	5564386 A	08-10-1987
			CA	1264035 A1	27-12-1989
			DE	3674440 D1	31-10-1990
			DK	133286 A	22-09-1986
			EP	0195476 A2	24-09-1986
			HK	54293 A	11-06-1993
			IE	58439 B1	22-09-1993
			JP	61275211 A	05-12-1986
			SG	32993 G	21-05-1993
			ZA	8602464 A	26-11-1986
<hr/>					

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/03/02909

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/20 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 02 19991 A (RÖHM) 14 mars 2002 (2002-03-14) cité dans la demande revendications	1-22
A	WO 99 26608 A (ETHYPHARM) 3 juin 1999 (1999-06-03) cité dans la demande revendications	1-22
A	WO 99 26626 A (ETHYPHARM) 3 juin 1999 (1999-06-03) revendications	1-22
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/ 3/02909

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 96 01624 A (ASTRA) 25 janvier 1996 (1996-01-25) cité dans la demande revendications exemples</p>	1-22
A	<p>EP 0 217 778 A (PHARLYSE) 8 avril 1987 (1987-04-08) revendications</p>	1-22
A	<p>EP 0 195 476 A (PROCTER & GAMBLE) 24 septembre 1986 (1986-09-24) revendications colonne 3, ligne 45 -colonne 4, ligne 41</p>	1-22

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/3/02909

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0219991	A	14-03-2002	DE 10044299 A1	21-03-2002
			AU 8207101 A	22-03-2002
			WO 0219991 A1	14-03-2002
WO 9926608	A	03-06-1999	FR 2771291 A1	28-05-1999
			AT 246496 T	15-08-2003
			AU 744580 B2	28-02-2002
			AU 1170499 A	15-06-1999
			BG 104511 A	30-04-2001
			BR 9814672 A	03-10-2000
			CA 2310147 A1	03-06-1999
			CN 1282239 T	31-01-2001
			DE 69817010 D1	11-09-2003
			DK 1032374 T3	24-11-2003
			EA 3324 B1	24-04-2003
			EP 1032374 A1	06-09-2000
			HR 20000323 A1	30-06-2001
			HU 0100562 A2	29-05-2002
			WO 9926608 A1	03-06-1999
			JP 2001523706 T	27-11-2001
			NO 20002605 A	05-07-2000
			NZ 504662 A	27-09-2002
			PL 340659 A1	12-02-2001
			PT 1032374 T	31-12-2003
			SI 1032374 T1	31-10-2003
			SK 7562000 A3	11-06-2001
			TR 200002130 T2	21-12-2000
			US 6077544 A	20-06-2000
			ZA 9810631 A	24-05-1999
WO 9926626	A	03-06-1999	FR 2771292 A1	28-05-1999
			AT 217525 T	15-06-2002
			AU 1170399 A	15-06-1999
			DE 69805433 D1	20-06-2002
			DE 69805433 T2	07-11-2002
			DK 1032391 T3	09-09-2002
			EP 1032391 A1	06-09-2000
			ES 2173638 T3	16-10-2002
			WO 9926626 A1	03-06-1999
			JP 2001523719 T	27-11-2001
			PT 1032391 T	30-09-2002
			US 6139877 A	31-10-2000
			ZA 9810630 A	24-05-1999
WO 9601624	A	25-01-1996	AU 695971 B2	27-08-1998
			AU 2993895 A	09-02-1996
			BR 9506028 A	14-10-1997
			BR 9506029 A	14-10-1997
			CA 2170644 A1	25-01-1996
			CA 2170995 A1	26-01-1996
			CN 1134667 A	30-10-1996
			CN 1134668 A	30-10-1996
			CZ 9600730 A3	17-07-1996
			EE 3292 B1	16-10-2000
			EP 0723437 A1	31-07-1996
			EP 0724434 A1	07-08-1996
			FI 961058 A	07-03-1996
			FI 961059 A	07-03-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/EP 93/02909

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9601624 A		HU 75934 A2	28-05-1997
		IL 114447 A	12-09-2002
		JP 9502740 T	18-03-1997
		JP 9502741 T	18-03-1997
		NO 960948 A	07-03-1996
		NO 960949 A	07-03-1996
		NZ 289949 A	27-07-1997
		PL 313388 A1	24-06-1996
		PL 313389 A1	24-06-1996
		RU 2166935 C2	20-05-2001
		WO 9601624 A1	25-01-1996
		WO 9601625 A1	25-01-1996
		SK 30096 A3	10-09-1997
		TR 960037 A2	21-06-1996
		TR 960038 A2	21-06-1996
		TW 421599 B	11-02-2001
		US 5753265 A	19-05-1998
		ZA 9505546 A	08-01-1996
		ZA 9505547 A	08-01-1996
EP 217778 A	08-04-1987	LU 86099 A1	02-04-1987
		AT 76290 T	15-06-1992
		DE 3685392 D1	25-06-1992
		EP 0217778 A2	08-04-1987
		US 4832958 A	23-05-1989
EP 195476 A	24-09-1986	US 4755387 A	05-07-1988
		AU 599020 B2	12-07-1990
		AU 5564386 A	08-10-1987
		CA 1264035 A1	27-12-1989
		DE 3674440 D1	31-10-1990
		DK 133286 A	22-09-1986
		EP 0195476 A2	24-09-1986
		HK 54293 A	11-06-1993
		IE 58439 B1	22-09-1993
		JP 61275211 A	05-12-1986
		SG 32993 G	21-05-1993
		ZA 8602464 A	26-11-1986